

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑪ DE 2809046 C2

⑤① Int. Cl. 4:
C07 G 11/00

②① Aktenzeichen: P 28 09 046.2-41
②② Anmeldetag: 2. 3. 78
④③ Offenlegungstag: 13. 9. 79
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 13. 8. 87

DE 2809046 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:
Biochemie GmbH, Wien, AT

⑦④ Vertreter:
Dannenberg, G., Dipl.-Ing., 6000 Frankfurt;
Weinhold, P., Dipl.-Chem. Dr., 8000 München; Gudel,
D., Dr.phil., Pat.-Anw., 6000 Frankfurt

⑦⑦ Erfinder:
Knauseder, Franz, Dr., Wörgl, Tirol, AT; Wagner,
Helmut, Kramsach, Tirol, AT

⑤⑥ Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG:
Die Antibiotica, Bd. III, Die kleinen Antibiotika, 1970,
S. 526;

⑤④ Solvatisiertes Pleuromutilin, dessen Herstellung und Verwendung

DE 2809046 C2

Patentansprüche

1. In einem halogenierten, aliphatischen Kohlenwasserstoff mit 2 bis 6 C-Atomen solvatisiertes Pleuromutilin.
2. In einem halogenierten Alkan mit 2 bis 6 C-Atomen solvatisiertes Pleuromutilin.
3. In einem 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome enthaltenden Kohlenwasserstoff solvatisiertes Pleuromutilin gemäß Patentansprüchen 1 und 2.
4. In einem chlorierten Kohlenwasserstoff solvatisiertes Pleuromutilin gemäß Patentansprüchen 1—3.
5. In 1,1,1-Trichloräthan solvatisiertes Pleuromutilin gemäß Patentansprüchen 1—4.
6. Verfahren zur Herstellung eines solvatisierten Pleuromutilins gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Roh-Pleuromutilin mit der 5- bis 100-fachen Menge (Gew./Volumen) eines halogenierten, aliphatischen Kohlenwasserstoffs mit 2 bis 6 C-Atomen vermischt und umgesetzt wird, wobei das Gemisch auf einer Temperatur zwischen 25 und 150°C gehalten wird, bis sich das Pleuromutilin gelöst hat, wonach die Lösung abgekühlt und das solvatisierte Produkt auskristallisiert wird oder Pleuromutilin als Rohkonzentrat mit der 5- bis 15-fachen Menge (Gewicht/Volumen) des halogenierten, aliphatischen Kohlenwasserstoffs mit 2 bis 6 C-Atomen vermischt und das entstandene Gemisch während 12 bis 48 Stunden auf -10 bis +25°C hält, bis das Pleuromutilin sich gelöst hat und als solvatisiertes Produkt auskristallisiert ist.
7. Verwendung von solvatisiertem Pleuromutilin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von unsolvatisiertem Pleuromutilin durch Erhitzen des solvatisierten Pleuromutilins auf eine Temperatur zwischen 40°C und 100°C.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft solvatisiertes Pleuromutilin, ein Verfahren zur Herstellung von diesem und dessen Verwendung.

Die Gegenstände der Erfindung werden in den Ansprüchen definiert.

Unter halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen werden fluor-, chlor-, brom- und jodhaltige Kohlenwasserstoffe verstanden. Die chlorhaltigen Kohlenwasserstoffe werden bevorzugt.

Von den erfindungsgemäß verwendeten aliphatischen Kohlenwasserstoffen, wie Alkanen und Alkenen, werden die Alkane bevorzugt. Die aliphatischen Kohlenwasserstoffe enthalten vorzugsweise 2 oder 3 Kohlenstoffatome. Die Wasserstoffatome dieser Kohlenwasserstoffe können teils oder ganz durch Halogenatome ersetzt sein. Beispielsweise können die halogenierten Kohlenwasserstoffe 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome enthalten. Wenn die halogenierten Kohlenwasserstoffe mehr als ein Halogenatom enthalten, sind solche Atome vorzugsweise von chemisch gleicher Beschaffenheit.

Beispiele geeigneter halogenischer Kohlenwasserstoffe sind 1,1,1-Trichloräthan, 1,1-Dichloräthan, 1,1,2,2-Tetrachloräthan, Pentachloräthan, 1-Monochlorpropan, 2-Monochlorpropan, 1,2-Dichlorpropan, 1,3-Dichlorpropan, 2,2-Dichlorpropan und 1,2,3-Trichlorpropan. 1,1,1-Trichloräthan wird bevorzugt.

Bei dem Verfahren zur Herstellung von solvatisiertem Pleuromutilin wird vorzugsweise zur Lösung des Rohpleuromutilins eine Temperatur angewendet, die 15° bis 30°C unter dem Siedepunkt des Gemisches aus dem Rohkonzentrat und dem halogenierten Kohlenwasserstoff liegt, bis das Pleuromutilin sich gelöst hat. Die Lösung wird danach vorzugsweise bis auf +5°C oder eine noch etwas tiefere Temperatur abgekühlt, bis das Pleuromutilin in solvatisierter Form auskristallisiert ist (vgl. in diesem Zusammenhang Anspruch 6).

In dem zweiten Alternativ-Verfahren wird das Konzentrat des Pleuromutilins vorzugsweise mit der 10-fachen Menge (Gewicht/Volumen) des halogenierten Kohlenwasserstoffs vermischt und das entstandene Gemisch während 12 bis 48 Stunden vorzugsweise auf +5°C gehalten, bis sich das Pleuromutilin gelöst hat (vgl. in diesem Zusammenhang Anspruch 6).

Die solvatisierten Produkte können nach bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden. Zum Beispiel können sie mit geringen Mengen der halogenierten Kohlenwasserstoffe, aus denen sie gebildet wurden, gewaschen werden. Sie werden dann schließlich bei Temperaturen von z. B. 20° bis 30°C getrocknet.

Die solvatisierten Pleuromutiline können durch Aufwärmen, vorzugsweise bis auf Temperaturen, die noch unter dem Schmelzpunkt des solvatisierten Produktes liegen, in Pleuromutilin übergeführt werden (vgl. in diesem Zusammenhang Anspruch 7).

Folglich bedeutet das erfindungsgemäße Solvatisieren einen Weg, um das Pleuromutilin zu reinigen, besonders wenn das Pleuromutilin in rohem Zustand aus einer Fermentationsbrühe gewonnen wird. Das Rohpleuromutilin wird dann also zunächst solvatisiert, als solvatisiertes Produkt isoliert und daraus das reine Pleuromutilin gewonnen.

Pleuromutilin ist ein bekanntes Fermentationsprodukt mit bekannter antibiotischer Wirkung, das nach bekannten Methoden durch Extrahieren als Rohprodukt gewonnen wird.

Pleuromutilin ist ebenfalls Ausgangsprodukt für eine Reihe von bekannten Pleuromutilinderivaten, besonders Estern, die z. B. antibakteriell wirksam sind. Das erfindungsgemäße Verfahren kann somit als erster Verfahrensschritt für die Herstellung dieser Pleuromutilinderivate dienen.

Beispiel 1

25,3 g rohes Pleuromutilin (78,0%) werden in 250 ml 1,1,1-Trichloräthan gelöst und durch Filtrieren von unlöslichen Unreinheiten getrennt. Die Lösung wird abgekühlt und während 24 Stunden bei +2°C gehalten. Das solvatisierte Pleuromutilin kristallisiert aus und wird filtriert, mit 50 ml kaltem 1,1,1-Trichloräthan gewaschen und bei Zimmertemperatur getrocknet, wodurch 25,8 g des solvatisierten Produktes vom Smp. 72—73°C und α_D^{20}

24,5° (C=5 in CHCl_3) erhalten werden, das einen Pleuromutilingehalt von 70,8% (Ausbeute 92,7%) aufweist. Nach 24 Stunden Erwärmen bei 60°C werden 18,3 g Pleuromutilin mit einem Reinheitsgrad von 94,5%, vom Smp. 163–166°C, $\alpha_D^{20} = 31,2^\circ$ (C=5 in CHCl_3) aus 24,5 g solvatisiertes Produkt gewonnen.

Beispiel 2

20 g Pleuromutilin (91,0%) werden durch Erwärmen bis auf 55°C in 300 ml 1,1,1-Trichloräthan gelöst. Die Lösung wird filtriert, langsam abgekühlt und während 48 Stunden bei +5°C gehalten, wodurch 22,5 g des solvatisierten Produktes vom Smp. 73°C und $\alpha_D^{20} = 25,6^\circ$ (C=5 in CHCl_3) erhalten werden, das einen Pleuromutilingehalt von 72,8% aufweist. Nach 24 Stunden Erwärmen bei 62°C werden 14,8 g Pleuromutilin mit einem Reinheitsgrad von 98,0% vom Smp. 165–166°C und $\alpha_D^{20} = 33,8^\circ$ aus 20 g des solvatisierten Produktes gewonnen.

Beispiele 3–12

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, werden, wenn dabei andere halogenierte Kohlenwasserstoffe verwendet werden, die in der nachfolgenden Tabelle erwähnten solvatisierten Produkte gewonnen.

Lösungsmittel (20 ml)	Zugegebenes Pleuromutilin (g)	Erhaltenes solvatisiertes Produkt (g)	Pleuromutilin- gehalt der Lösung in %	Smp.	α_D^{20} C = 5 in CHCl_3
1,1-Dichloräthan	2,00	2,17	80,3	75–82	27,4
1,1,2-Trichloräthan	2,00	2,33	74,0	83–86	24,9
1,1,2,2-Tetrachloräthan	2,00	2,58	68,0	95–102	24,1
Pentachloräthan	2,00	2,89	65,3	94–100	22,2
1-Monochlorpropan	1,00	1,02	82,0	70–73	28,2
2-Monochlorpropan	0,50	0,46	84,6	70–73	28,4
1,2-Dichlorpropan	2,00	2,21	78,1	76–80	27,3
1,3-Dichlorpropan	2,00	2,26	76,2	75–78	26,5
2,2-Dichlorpropan	1,00	1,10	76,3	81–86	27,6
1,2,3-Trichlorpropan	2,00	2,63	71,0	94–97	24,1

Die solvatisierten Produkte der Beispiele 3 bis 12 können, wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben, in Pleuromutilin übergeführt werden.